

Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia



Novas Abordagens Terapêuticas no Cancro da Próstata

Inês Filipa Reis Carmo

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2019

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



Novas Abordagens Terapêuticas no Cancro da Próstata

Inês Filipa Reis Carmo

**Monografia de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
apresentada à Universidade de Lisboa através da Faculdade de
Farmácia**

Orientador: Prof^a Doutora Maria de Fátima de Palhares Falcão

Co-orientador: Dr^a Patricia Cavaco

2019

Índice

Lista de Abreviaturas	5
Índice de Tabelas	6
Índice de Figuras	6
Resumo	7
Abstract	8
Agradecimentos.....	9
1. Introdução.....	10
1.1. O Cancro da Próstata.....	11
1.1.1. Diagnóstico e Rastreio.....	12
1.2. Tratamento do Cancro da Próstata Resistente à Castração.....	13
1.2.1. ESMO.....	15
1.2.2. NCCN.....	16
1.2.3. EAU.....	17
1.2.3.1. Acetato de Abiraterona (Zytiga ®)	19
1.2.3.2. Enzalutamida (Xtandi ®)	19
1.3. Interações Medicamentosas.....	20
2. Objetivos.....	21
3. Material e Métodos	21
3.1. Desenho do Estudo.....	21
3.2. População e Amostra	23
3.3. Análise Estatística.....	23
4. Resultados.....	23
5. Discussão	29
6. Conclusões.....	31
7. Referências	33

Lista de Abreviaturas

AA = Acetato de Abiraterona

CaP = Cancro da Próstata

CPmRC = Cancro da próstata metastático resistente à castração

CPmSH = Cancro da próstata metastático hormonossensível

CPRC = Cancro da próstata resistente à castração

CYP17 = Enzima 17 α -hidroxilase-C17,20 – liase

VTa = Valor Terapêutico Acrescentado

EAU = *European Association of Urology*

ECOG PS = *Performance status by Eastern Cooperative Oncology Group*

EMA = European Medicines Agency

ENZ = Enzalutamida

ESMO = *European Society of Medical Oncology*

FDA = *Food and Drug Administration*

GS = *Score de Gleason*

NCCN = *National Comprehensive Cancer Network*

PCWG2 = *Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2*

PSA = Antígeno específico da próstata

RAM = Reações Adversas ao Medicamento

RCM = Resumo das Características do Medicamento

SG = Sobrevivência Global

SLP = Sobrevivência Livre de Progressão

SLPr = Sobrevivência Livre de Progressão radiográfica

TPA = Terapêutica de Privação Androgénica

tPSA = Tempo até progressão do PSA

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Níveis de evidência das guidelines da ESMO	15
Tabela 2 - Graus de recomendação das guidelines da ESMO	16
Tabela 3 - Categorias de Evidência e Concordância da NCCN	17
Tabela 4 - Fármacos de 1ª linha no tratamento do CPmRC.	18
Tabela 5 - Fármacos de 2ª linha no tratamento do CPmRC.	18
Tabela 6 - Classificação das interações medicamentosas (<i>Lexicomp</i> e <i>Micromedex</i>). 23	
Tabela 7 - Características Demográficas e Clínicas	25
Tabela 8 - Resultados de Obtidos/ Ensaios Clínicos.....	30

Índice de Figuras

Figura 1 - Anatomia da Próstata.	11
Figura 2 - Mecanismo de ação da abiraterona.	19
Figura 3 - Mecanismo de ação da enzalutamida.	20
Figura 4 - Desenho Retrospectivo do estudo.....	22
Figura 5 - Variação de PSA entre a 4ª e a 12ª semana.....	24
Figura 6 - Reações adversas	26
Figura 7 - Nº de medicamentos por doente.....	26
Figura 8 - % de medicamentos/grupo terapêutico em doentes medicados com AA	27
Figura 9 - % de medicamentos/grupo terapêutico em doentes medicados com ENZ..	27
Figura 10 - Nº de potenciais interações com a AA identificadas por doente.....	28
Figura 11 - Nº de potenciais interações com a ENZ identificadas por doente	29

Resumo

Introdução: As opções terapêuticas no cancro da próstata metastático resistente à castração (CPmRC), uma vez refratário à quimioterapia baseada em docetaxel eram até à última década limitadas. Atualmente, as opções terapêuticas pós-docetaxel, incluem a utilização de novos agentes hormonais, nomeadamente o acetato de abiraterona (AA) e a enzalutamida (ENZ). Ambos os fármacos tem demonstrado um aumento da sobrevivência global. Este estudo, descreve a experiência quanto à eficácia e tolerância destes agentes hormonais no tratamento do CPmRC pós-docetaxel.

Métodos: Estudo retrospectivo dos doentes com CPmRC sob terapêutica com AA ou ENZ, após terapêutica com docetaxel, seguidos no Serviço de Oncologia do CHLO (HSFX) entre 2016 e 2018.

Resultados: Dos doentes incluídos no estudo (n=25), 72% estavam sob terapêutica com AA e os restantes foram tratados com ENZ. A mediana de idades foi de 75 anos (45-92), 22 doentes apresentavam ECOG PS 0-1 e todos apresentavam doença em estadio IV. A taxa de resposta de PSA total foi 35%.

No grupo tratado com AA a mediana da sobrevivência livre de progressão (SLP) foi estimada em 8,2 meses (IC 95% 0,20 – 71,83) e o tempo para progressão do PSA (tPSA) foi de 5,7 meses. A taxa de resposta ao PSA I foi de 29%.

No grupo tratado com a ENZ a mediana da SLP foi de 4,6 meses (IC 95% 0,77 – 5,90) e o tPSA apresentou uma mediana de 3,7 meses. A taxa de resposta ao PSA foi 50%.

Conclusão: As taxas de resposta ao PSA de ambos os fármacos são compatíveis com o descrito nos ensaios clínicos. A seleção da terapêutica (AA ou ENZ) é condicionada pelo perfil de prescrição crónico de medicamentos para outras patologias. O valor de PSA é um bom fator de preditivo de resposta à terapêutica.

Palavras-Chave: Cancro da Próstata Resistente à Castração, acetato de abiraterona, enzalutamida.

Abstract

Background: Until 2010, patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) had limited therapeutic options once they became refractory to docetaxel. Currently, the post-docetaxel therapeutic options, include abiraterone acetate (AA) and enzalutamide (ENZ). Both drugs have shown increase in overall survival. This study describes the clinical experience regarding efficacy and tolerability of the above mentioned hormonal agents in treatment of mCRPC after docetaxel.

Methods: Retrospective review of patients with mCRPC on AA or ENZ therapy in Serviço de Oncologia do CHLO between 2016 and 2018.

Results: In terms of the patients included in the study (n = 25), 72% were on AA therapy and the remainder were treated with ENZ. The median age was 75 years old [45-92] and 22 patients had ECOG performance status 0-1 and all of the patients were in stage disease IV. PSA response rate was 35%.

In the AA treated group the median progression-free survival (PFS) was 8,17 months (IC 95% 0,20 – 71,83) and the median time to PSA progression (tPSA) was 5,7 months. PSA response rate was 29%.

In the ENZ treated group the median of PFS was 4,6 months ((IC 95% 0,77 – 5,90)) and the median tPSA was 3,7 months. PSA response rate was 50%.

Conclusion: The PSA response rates for both drugs are consistent with those described in clinical trials. The selection of therapy (AA or ENZ) is conditioned by the chronic prescription drugs profile for other diseases. The PSA is a good predictor of response to therapy.

Key-words: Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer, Abiraterone, Enzalutamide.

Agradecimentos

Em primeiro lugar, agradecer aos meus pais Ana Rosa e Luís do Carmo pela constante disponibilidade, compreensão e amor incondicional demonstrados ao longo do meu percurso pessoal e académico.

Ao Guilherme, agradeço o amor, a paciência e todo o apoio demonstrado ao longo destes anos. Agradeço-lhe ainda por ter posto no meu caminho três seres humanos incríveis que considero família, Emília, Rui e André.

Agradecer às minha amigas, em especial Marta Palhas, Joana Jorge, Mariana Malcata, Matilde Portada, Marta Vicentes e Carolina Simões, por terem partilhado comigo esta aventura constante que é a vida académica.

Por fim, um enorme agradecimento à minha orientadora, professora Fátima Falcão e à Dr^a Patrícia Cavaco por toda a ajuda e disponibilidade demonstrada ao longo do desenvolvimento deste trabalho.

1.Introdução

O carcinoma da próstata é a neoplasia maligna mais frequente nos homens, sendo considerada a terceira maior causa de morte por doença oncológica em Portugal. Estima-se que no nosso país, a incidência desta patologia ascenda aos 6.000 casos/ano e tenha sido responsável por cerca de 1.879 mortes só no ano de 2018 (1,2).

O cancro da próstata (CaP) caracteriza-se, habitualmente, pela sua evolução lenta e pela manifestação tardia dos primeiros sintomas. No entanto, é uma doença bastante heterogénea na sua morfologia e comportamento biológico pelo que pode apresentar curso clínico variável (3). Nalguns casos a doença apresenta uma lenta evolução e caracteriza-se por ser assintomática, enquanto noutros tem um curso clínico mais agressivo, com crescimento rápido e metastização precoce.

Na doença não metastática que se apresente numa fase indolente, a maioria dos doentes encontra-se assintomático e é possível proceder a um tratamento localizado, sendo a cirurgia e a radioterapia as opções de tratamento mais utilizadas nesta fase. Contudo, podem levar ao aparecimento de alguns efeitos adversos, como sintomas urinários e disfunção sexual tendo repercussões na qualidade de vida do doente (4). A utilização dos novos agentes hormonais numa fase mais precoce tem vindo a ser investigada, nomeadamente o uso da enzalutamida para o tratamento do CaP não metastático (estudo PROSPER) (5).

Para os doentes diagnosticados com doença metastática *de novo*, as opções terapêuticas permanecem limitadas sobretudo para os que adquiram resistência à hormonoterapia convencional, passando a designar-se por cancro da próstata resistente à castração (CPRC).

Atualmente, o tratamento de primeira linha em doentes com CPRC que apresentem bom estado geral é feita com recurso à quimioterapia, sendo o docetaxel o fármaco de eleição (6). Apesar do benefício na sobrevivência já demonstrado, a progressão da doença neste grupo de doentes é inevitável condicionando a necessidade de utilização de terapêuticas de segunda linha (6). As opções terapêuticas pós-docetaxel, incluem a utilização de novos agentes hormonais, que têm como principal objetivo a diminuição da produção de androgénios de modo a alcançar a castração androgénica máxima (7). Consegue-se atingir este objetivo, através do bloqueio competitivo dos recetores de androgénios ou através da inibição da síntese de androgénios pelo bloqueio da CYP17A1 liase/hidroxilase, ação da enzalutamida e abiraterona, respetivamente (7).

A seleção da utilização do acetato de abiraterona (AA) ou da enzalutamida (ENZ) deve ser individualizada. Esta necessidade de seleção, resulta entre outros fatores, da elevada média de idades dos doentes, logo maior probabilidade de patologias múltiplas,

polimedicação e elevado risco de ocorrência de interações medicamentosas. Diversos autores têm vindo a alertar para o elevado risco de desenvolvimento de interações medicamentosas pelo que é necessária precaução na seleção da terapêutica a adotar (8), desta forma, importa averiguar a eficácia e a segurança de cada uma das terapêuticas acima descritas, de modo a entender qual a melhor terapêutica a adotar após falha da terapêutica com docetaxel.

1.1.O Cancro da Próstata

A próstata é uma glândula que faz parte do sistema reprodutor masculino, que se localiza abaixo da bexiga e que circunda a parte superior da uretra, na qual segrega, o líquido necessário para a formação do fluido seminal (3,9).

Anatomicamente, apresenta-se dividida em 3 zonas: zona central, de transição e periférica (10,11), sendo, nesta última, que se originam a maior parte dos carcinomas da próstata (11,12).

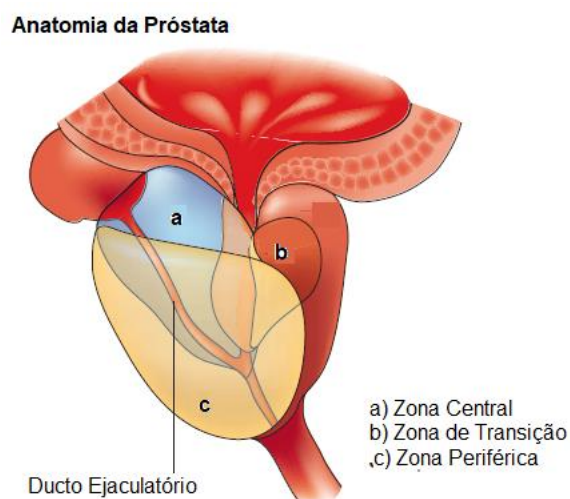


Figura 1 - Anatomia da Próstata. [Adaptado de (11)]

A idade, a raça, a história familiar, fatores genéticos e ainda fatores associados à alimentação e ao estilo de vida contribuem para o aumento da incidência deste cancro (13). Homens com mais de 65 anos e/ou de raça negra apresentam uma taxa de incidência superior (3). Assim como, a presença de um familiar direto portador de CaP duplica o risco de desenvolvimento da doença, havendo uma tendência de aumento deste mesmo risco com aumento do número de familiares diretos afetados (14). A presença de mutações genéticas, nomeadamente ao nível dos genes reparadores do ADN (BRCA 1/2 e HOXB13) também são considerados fatores de risco desta doença. Relativamente à alimentação, sabe-se que uma dieta rica no consumo de carne

vermelha e gordura animal e baixa em legumes e frutas contribui para o desenvolvimento da doença (13).

O cancro da próstata é um tumor relativamente indolente, apresentando um crescimento lento e frequentemente assintomático. No entanto, alguns tumores podem apresentar uma progressão mais rápida, com características mais agressivas. O aparecimento de metástases, que podem ocorrer mais precocemente ou mais tardiamente, aumentam a morbilidade e a mortalidade deste tumor (3).

O aparecimento dos primeiros sintomas do trato geniturinário, como poliúria, diminuição do jato urinário, urgência miccional e presença de hematúria, aparecem normalmente associados a uma fase mais avançada da doença onde já ocorreu progressão da patologia ou metastização do tumor. Apesar da presença de sintomatologia, é necessário o recurso à biopsia prostática para um diagnóstico definitivo, uma vez que estes sintomas também estão associados a outras patologias, como é exemplo a hiperplasia benigna da próstata (HBP) (15).

Cerca de 40% dos homens diagnosticados com CaP, desenvolve doença metastática (6,16). A maior parte dos tumores da próstata são hormonossensíveis, independentemente do estadio em que o tumor se encontre, sendo os doentes submetidos a uma terapêutica de privação androgénica (TPA). Contudo, a duração de resposta a esta terapêutica é variável podendo a doença evoluir para um cancro da próstata metastático resistente à castração (CPmRC) (17).

Os níveis de castração no CPmRC são definidos por uma concentração de testosterona <50 ng/dl ou 1,7nmol/L e/ou pela existência de progressão bioquímica, radiológica ou clínica da doença em pacientes previamente tratados com TPA (17,18).

1.1.1. Diagnóstico e Rastreio

O rastreio do CaP em indivíduos assintomáticos, tendo por base os níveis de antígeno específico da próstata (PSA), permanece bastante controverso. Se por um lado, o diagnóstico precoce permite uma diminuição significativa da taxa de mortalidade, por outro, o risco de falsos positivos pode condicionar um sobretratamento com consequente aumento da toxicidade, pelo que ainda não é recomendado o rastreio nestes indivíduos (15).

O diagnóstico definitivo é feito com recurso à biopsia prostática, contudo só são indicados para este exame, homens que apresentem de forma cumulativa um valor de PSA elevado, associado à presença de achados no exame do toque rectal e/ou fatores de risco ou outras comorbilidades (15).

1.2. Tratamento do Cancro da Próstata Resistente à Castração

A única opção terapêutica existente para o tratamento do CPRC até 2010 consistia em quimioterapia com docetaxel e em caso de progressão da doença o tratamento assentava nos cuidados paliativos (19).

Surgiram recentemente novos fármacos e para tal foram desenvolvidos ensaios clínicos em três contextos distintos, desenvolvimento de fármacos para uso prévio ao docetaxel, fármacos de uso concomitante e opções terapêuticas de segunda linha para aqueles que progridem após terapêutica com docetaxel (6).

Durante os últimos anos, foram identificados novos alvos terapêuticos para o CPRC que possibilitaram o desenvolvimento de novos fármacos. Embora nenhum destes fármacos seja curativo, a sua utilização permite o aumento da sobrevivência e levam a um atraso na progressão do tumor (17).

A *Food and Drug Administration* (FDA) tem aprovado novos agentes terapêuticos para o tratamento do CPmRC. Em 2010, foram aprovados o cabazitaxel e o *sipuleucel-T*, em 2011 aprovou a abiraterona e, no ano seguinte a enzalutamida (6,7). Em Portugal, só o cabazitaxel, o AA e a ENZ apresentam autorização de introdução no mercado (AIM) (20–22). A *European Medicines Agency* (EMA) procedeu à autorização centralizada de introdução no mercado do AA em 2011 e em 2013 da ENZ, sendo esta válida em todos os estados-membros da união europeia (UE), onde se inclui Portugal (21,22).

A abiraterona tem indicação no resumo das características do medicamento (RCM) para três situações possíveis (21):

- Tratamento do CPmRC, em homens adultos em que a doença progrediu durante ou após um regime quimioterapêutico baseado em docetaxel;
- Tratamento do CPmRC, em homens adultos assintomáticos ou ligeiramente sintomáticos após falência da TPA, e para os quais a quimioterapia ainda não está clinicamente indicada;
- Tratamento do cancro da próstata metastático, de alto risco, hormonossensível (CPmSH) e recentemente diagnosticado em homens adultos, em combinação com TPA.

A sua eficácia foi amplamente demonstrada num estudo de fase III, o ensaio COU-AA-301, onde se observou que o grupo que efetuou terapêutica com a associação da abiraterona e prednisona apresentou uma sobrevivência global de 14,8 meses enquanto que no grupo que efetuou somente prednisona a sobrevivência global foi de 10,9 meses, (HR = 0,65, $p < 0,001$), o que comprovou a sua eficácia na abordagem do doente pós docetaxel (6,21,23,24).

A utilização de abiraterona nos doentes com CPmRC que progrediram durante ou após regime com docetaxel foi objeto de avaliação pelo Infarmed em 2016. A sua utilização em doentes com CPmRC em que a quimioterapia não está clinicamente indicada só foi aprovada em maio de 2019. Em ambos os relatórios de avaliação prévia do medicamento em meio hospitalar conclui-se que a abiraterona é um medicamento que apresenta VTA (valor terapêutico acrescentado) no tratamento do CPmRC.

A enzalutamida apresenta no RCM três indicações possíveis (22):

- Tratamento em homens adultos com CPRC não metastático, de alto risco;
- Tratamento em homens adultos com CPmRC assintomáticos ou ligeiramente sintomáticos após o insucesso da TPA, e para os quais a quimioterapia ainda não é clinicamente indicada;
- Tratamento em homens adultos com CPmRC onde a doença progrediu durante ou após o tratamento com docetaxel.

Os ensaios que levaram à aprovação das indicações acima mencionadas foram o ensaio clínico de fase III AFFIRM e o estudo PREVAIL (6,22,25). O estudo AFFIRM, abrangeu homens com CPmRC previamente submetidos a terapêutica com docetaxel, um grupo foi tratado com enzalutamida e o outro submetido a placebo. Verificaram-se os seguintes resultados na sobrevivência global, 18,4 meses e 13,6 meses, respetivamente ($p < 0,001$, HR = 0,63) (6,22,25–28).

A ENZ obteve decisão de deferimento após avaliação prévia hospitalar por parte do Infarmed em 2016, e, tal como o AA, a sua utilização foi primeiramente aprovada em doentes com CPmRC que progrediram durante ou após regime com docetaxel e só posteriormente a sua utilização em doentes com CPmRC em que a quimioterapia não está clinicamente indicada foi aprovada, em junho de 2019.

Dada a complexidade do tratamento do cancro, existem atualmente à disposição normas de orientação clínica que fornecem recomendações no processo de diagnóstico, seleção da terapêutica e acompanhamento dos doentes. Estas recomendações são baseadas nos ensaios clínicos e na opinião de um painel de especialistas nesta área clínica. Contudo, não apresentam carácter obrigatório, tratando-se somente de linhas orientadoras. A terapêutica a instituir deve ser individualizada, considerando as patologias apresentadas pelo doente, a medicação habitual, perfil de toxicidade dos fármacos, a preferência do doente e o custo da terapêutica.

Na elaboração deste trabalho foram consideradas as *guidelines* da *European Society Medical of Oncology* (ESMO), *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) e *European Association of Urology* (EAU).

1.2.1. ESMO

As recomendações da ESMO para o tratamento do CPRC têm por base os ensaios clínicos realizados que permitiram a aprovação dos fármacos para o tratamento do CPRC e foi com base nestes que procederam as seguintes recomendações (15):

- A terapêutica com a abiraterona ou enzalutamida está recomendada em homens com CPmRC e naíves para quimioterapia e que se apresentem assintomáticos ou ligeiramente sintomáticos [I,A];
- O uso do dicloreto de rádio-223 é recomendado em homens sintomáticos com CPmRC que apresentem uma predominância de metástases ósseas e sem a presença de metástases viscerais [I,A];
- O docetaxel é recomendado para homens com CPmRC [I,A];
- O Sipuleucel-T pode ser considerado em doentes com CPmRC e naíves para quimioterapia que se apresentem assintomáticos ou com sintomatologia ligeira [II, B];
- Para os doentes com CPmRC e previamente submetidos a terapêutica com docetaxel, podendo ser consideradas as seguintes opções: abiraterona, enzalutamida, cabazitaxel e dicloreto de rádio-223 [I,A].

As *guidelines* da ESMO referem ainda que permanece por esclarecer qual a melhor sequencia terapêutica neste tipo de doentes. Na prática clínica, a decisão da terapêutica a seguir deve ter por base o estadiamento, a progressão e a extensão da doença, as comorbilidades existentes, a preferência do doente e a disponibilidade do fármaco (15). Os níveis de evidência e recomendação utilizados pela ESMO encontram-se descritos na tabela 1.

Tabela 1 - Níveis de evidência das *guidelines* da ESMO

Nível de Evidência	
I	Evidência de pelo menos um ensaio aleatorizado controlado de larga escala e de boa qualidade metodológica (pouco potencial para viés) ou meta-análises de ensaios aleatorizados bem conduzidos sem heterogeneidade.
II	Ensaos aleatorizados de pequena escala com suspeita de viés (baixa qualidade metodológica) ou meta-análises de tais ensaios ou de ensaios com heterogeneidade demonstrada
III	Estudos de coorte prospetivos
IV	Estudos de coorte retrospectivos ou estudos de caso-controlo
V	Opinião de especialistas e <i>cases reports</i>

Tabela 2 - Graus de recomendação das *guidelines* da ESMO

Grau de Recomendação	
A	Forte evidência de eficácia com elevado benefício clínico demonstrado. Fortemente recomendada
B	Evidência forte a moderada para a eficácia, mas existe limitação relativa ao benefício clínico. Grau de recomendação forte a moderada.
C	Evidência insuficiente para a demonstrar eficácia e o benefício está estritamente relacionado com o risco. Grau de recomendação fraco.
D	Evidência moderada para a ausência de eficácia e para o aparecimento de efeitos adversos. Grau de recomendação fraco.
E	Forte evidência para a ausência de eficácia e aparecimento de efeitos adversos. Grau de recomendação muito fraco.

1.2.2. NCCN

No tratamento do CPmRC é recomendada a continuação da TPA com o objetivo de manter os níveis de castração da testosterona e adicionar outra terapêutica consoante a existência ou ausência de metástases viscerais. Na ausência de metástases viscerais as opções terapêuticas recomendadas são as seguintes:

- Abiraterona em combinação com prednisona (categoria 1);
- Docetaxel (categoria 1);
- Enzalutamida (categoria 1);
- No caso de sintomatologia relacionada com metástases ósseas pode utilizar-se dicloreto de rádio-223. A sua utilização não está aprovada em combinação com quimioterapia (categoria 1);
- Abiraterona em combinação com metilprednisolona (categoria 2A);
- Na presença de metástases ósseas está recomendada a utilização de denosumab ou ácido zoledrónico (categoria 1).

Na presença de metástases viscerais as opções terapêuticas recomendadas no caso de adenocarcinoma são as seguintes:

- Docetaxel (categoria 1);
- Enzalutamida (categoria 1);
- Abiraterona em combinação com prednisona (categoria 2A);
- Abiraterona em combinação com metilprednisolona (categoria 2A);
- Em doentes sintomáticos que não toleram outras terapêuticas considera-se como utilização paliativa o uso de mitoxantrone em combinação com prednisona (categoria 2A);

- Outra terapêutica secundária hormonal pode ser considerada, como por exemplo, androgénios de primeira geração (nilutamida, flutamida e bicalutamida), cetozonazole ou corticosteroides (categoria 2A).

Na existência de progressão a terapêutica subsequente dependerá da utilização prévia de um dos novos agentes hormonais (AA ou ENZ) ou de quimioterapia com docetaxel. No primeiro caso a única recomendação com categoria de recomendação 1 é o docetaxel e no segundo caso existem 3 opções com a mesma categoria de recomendação, são elas a abiraterona, a enzalutamida e o cabazitaxel(29).

Tabela 3 - Categorias de Evidência e Concordância da NCCN

Categoria de Evidência e Concordância	Descrição
Categoria 1	Baseada em elevados níveis de evidência. Existe unanimidade de que a intervenção é apropriada.
Categoria 2A	Baseada em baixos níveis de evidência. Existe unanimidade de que a intervenção é apropriada.
Categoria 2B	Baseada em elevados níveis de evidência. Existe consenso entre os membros NCCN de que a intervenção é apropriada.
Categoria 3	Baseada em qualquer nível de evidência existente. Não existe consenso entre os membros NCCN de que a intervenção seja apropriada

1.2.3. EAU

A EAU também recomenda a continuação da TPA com o objetivo de manter os níveis de castração da testosterona (30).

Na tabela 4 estão representados os fármacos de primeira linha e os respetivos ensaios que justificam a sua utilização, assim como os principais indicadores avaliados (30).

Eventualmente, o CPMRC acabará por progredir face à primeira intervenção terapêutica escolhida para estes doentes. As opções de segunda linha de tratamento estão indicadas na tabela 5 assim como os ensaios que justificam a sua utilização (30).

As *guidelines* da EAU dividem as suas recomendações em *summary of evidence and guidelines for life-prolonging treatments of castrate-resistant disease* e em *guidelines for cytotoxic treatment of castrate-resistant disease*. As primeiras, incluem a utilização dos novos agentes hormonais em primeira linha, tendo em conta o ECOG *performance status* (ECOG PS), a sintomatologia, as comorbilidades, a localização e a extensão da doença, a preferência do doente e a terapêutica prévia a que o doente foi submetido. As segundas, baseiam-se na utilização prévia de docetaxel e consideram a utilização de um dos seguintes fármacos abiraterona, cabazitaxel, enzalutamida ou dicloreto de

rádio-223 em doentes com CPmRC que progrediram após terapêutica com docetaxel (30).

Tabela 4 - Fármacos de 1ª linha no tratamento do CPmRC. [Adaptado de (30)]

Ensaio	Comparação	Principais indicadores
Docetaxel		
SWOG 9916 (NCT00004001)(31)	Docetaxel + prednisona vs Mitoxantrona + prednisona	SG: 17.52 vs.15.6 meses SLP: 6.3 vs. 3.2 meses
TAX 327(32,33)	Docetaxel + estramustina vs Mitoxantrona + prednisona	SG: 19.2 (tratamento de 3 semanas) vs. 17.8 meses (tratamento de 4 semanas) e 16.3 meses no grupo de controlo.
Abiraterona		
COU-AA-302 (NCT00887198)(19,34)	Abiraterona + prednisona vs. Prednisona	SG: 34.7 vs. 30.3 meses SLPr: 16.5 vs. 8.3 meses
Enzalutamida		
PREVAIL (NCT01212991)(35)	Enzalutamida vs. Placebo	SG: 32.4 vs. 30.2 meses SLPr: 20.0 vs.5.4 meses
Sipuleucel – T		
IMPACT (NCT00065442)(36)	Sipuleucel-T vs. Placebo	SG: 25.8 vs. 21.7 meses SLP: 3.7 vs. 3.6 meses

Tabela 5 - Fármacos de 2ª linha no tratamento do CPmRC. [Adaptado de (30)]

Ensaio	Comparação	Principais indicadores
Abiraterona		
COU-AA-301 (NCT006386690)(23,24)	Abiraterona + prednisona vs. Prednisona	SG: 14,8 vs. 10,9 meses SLPr: sem alteração significativa
Dicloreto de rádio-223*		
ALSYMPCA (NCT00699751)(37)	Dicloreto de rádio – 223 vs Placebo	SG: 14.9 vs. 11.3 meses
Cabazitaxel		
TROPIC (NCT00417079)(38)	Cabazitaxel + prednisona vs Mitoxantrona + prednisona	SG:15,1 vs. 12,7 meses SLPr: 2,8 vs. 1,4 meses
Enzalutamida		
AFFIRM (NCT00974311)(28)	Enzalutamida vs. Placebo	SG: 18,4 vs. 13,6 meses. SLPr: 8,3 vs. 2,9 meses.
* A sua utilização requer a presença de duas ou mais metástases ósseas sintomáticas e ausência de metástases viscerais.		

1.2.3.1. Acetato de Abiraterona (Zytiga®)

O AA é um pró-fármaco, cujo seu metabolito ativo é a abiraterona. A abiraterona é um inibidor seletivo da biossíntese androgénica que inibe de forma irreversível a enzima 17 α -hidroxilase-C17,20 - liase (CYP17) (25). A CYP17 catalisa a conversão de pregnenolona e progesterona em precursores da testosterona dihidrotestosterona (DHT) e androstenediona, respetivamente, por 17 α -hidroxilase e clivagem da ligação C17,20 (39). A inibição do CYP17 provoca ainda, um aumento da produção mineralocorticóides pelas glândulas suprarrenais o que leva ao aparecimento dos seguintes efeitos adversos: hipocaliémia, hipertensão e retenção de fluidos como ilustrado na figura 2. Estas reações adversas podem ser minimizadas através da co-administração de uma dose baixa de glucocorticoide (24). Estão descritas outras reações como: hepatotoxicidade (aumento da alanina aminotransferase e/ou do aspartato aminotransferase), diminuição da densidade óssea e hiperglicemia (40).

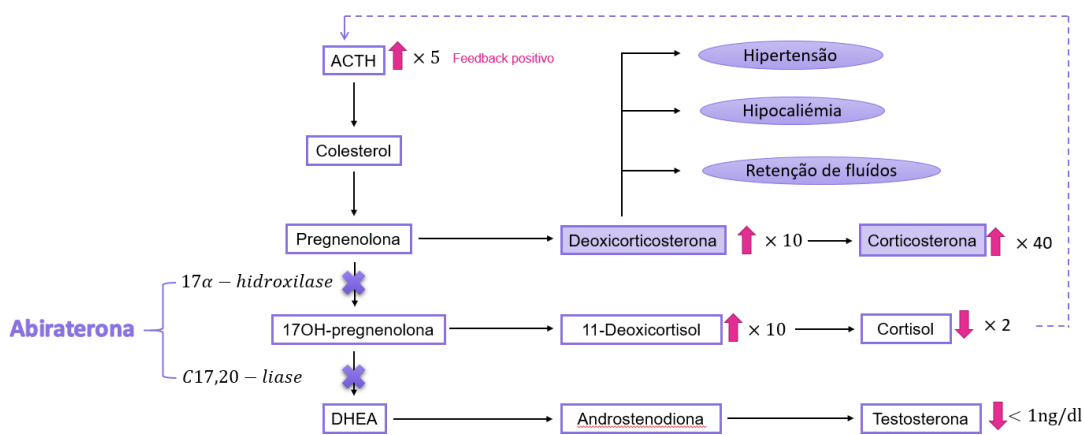


Figura 2 - Mecanismo de ação da abiraterona. [Adaptado de (41)]

1.2.3.2. Enzalutamida (Xtandi®)

As células cancerígenas hormono-resistentes apresentam um maior número de recetores de androgénios ao nível da superfície da membrana celular, sendo estas sensíveis à estimulação e crescimento pelos androgénios (26).

O aumento da sensibilidade neste tipo de recetores deve-se a diversos mecanismos, incluindo sobre-expressão génica, existência de mecanismos de feedback, amplificação genética ou por mutação do recetor de androgénios, continuam a estar na base da progressão do CaP (27). Para além disto, também as células cancerígenas prostáticas são capazes de estimular a síntese de androgénios contribuindo assim para o seu próprio crescimento (26).

A ENZ é um antagonista dos recetores de androgénios capaz de bloquear a via de sinalização destes recetores (6,22,28). Ao inibir de forma competitiva a ligação dos androgénios aos seus recetores, impede a translocação nuclear dos recetores ativados e a sua interação com o ADN (22,28). Este bloqueio ocorre mesmo em casos de sobre-expressão dos recetores de androgénios e nas células cancerígenas prostáticas resistentes aos antiandrogénios como ilustrado na Figura 3 (22).

As RAM documentadas relatam astenia/fadiga, devido à capacidade de penetração na barreira hematoencefálica (BHE) (28), diarreia, rubor, dores musculares e hipertensão (26).

1. Inibe a ligação dos androgénios aos seus recetores
2. Inibe a translocação nuclear do recetores de androgénios
3. Inibe a interação dos recetores de androgénios ativados com o ADN

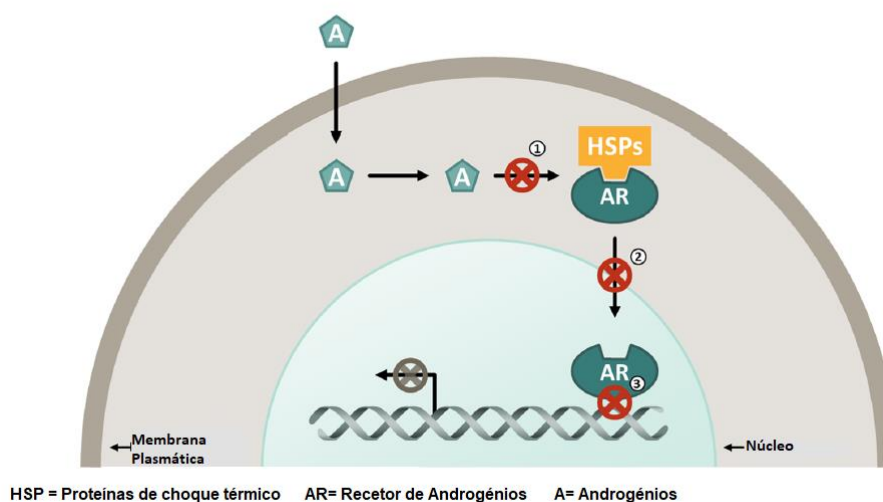


Figura 3 - Mecanismo de ação da enzalutamida. [Adaptado de (26)]

1.3. Interações Medicamentosas

A polimedicação é muito comum nas pessoas de idade mais avançada. Assim, esta população apresenta um maior risco de desenvolvimento de reações adversas graves causadas por interações medicamentosas. Quando associamos a esta população, uma patologia oncológica, este risco aumenta substancialmente.

Os doentes diagnosticados com CPRC são muitas vezes doentes de idade avançada e polimedicados pelo que o recurso a terapêuticas com abiraterona e enzalutamida, fármacos metabolizados pelo CYP450, devido ao seu uso crónico, podem aumentar o risco de interações medicamentosas (8).

O AA é um pró-fármaco que após hidrólise esteárica se transforma no seu metabolito ativo, a abiraterona que posteriormente é metabolizado a nível hepático pelo CYP3A4 e pela sulfotransferase 2A1 dando origem aos seus metabolitos inativos. Assim, sabe-se

que apesar de indutores do CYP3A4 diminuir a exposição à abiraterona, inibidores do mesmo isoforma não influenciam a concentração de abiraterona (8).

Estudos *in vitro*, demonstraram que o AA para além de inibir o CYP17A1, também é responsável pela inibição de outros citocromos responsáveis pelo metabolismo de outros fármacos, como CYP1A2, CYP2D6 e CYP2C8 (forte inibição) assim como, o CYP3A4/5, CYP2C9, e o CYP2C19 (inibição moderada) (8,42). Contudo, estudos realizados *in vivo*, só demonstraram relevância significativa na inibição do CYP2D6 e CYP2C8 (8,42). Consequentemente, o uso do AA potencia o aparecimento de interações medicamentosas que tanto podem diminuir a sua eficácia como aumentar a probabilidade de aparecimento de reações adversas (8).

A ENZ é maioritariamente metabolizada pelo CYP2C8, pelo que quando coadministrada com inibidores ou indutores desta isoforma, a sua concentração plasmática aumenta e diminui, respetivamente. Tais interações podem levar a uma diminuição da efetividade deste fármaco ou a um aumento dos efeitos adversos (43).

Adicionalmente, a ENZ interage com o CYP3A4, 2C9 e 2C19 levando a uma diminuição da concentração plasmática dos substratos metabolizados por estas isoformas (43).

2. Objetivos

O presente estudo teve como objetivo descrever a utilização do AA e ENZ em doentes com CPmRC, cuja doença progrediu durante ou após regime quimioterapêutico baseado em docetaxel, seguidos no CHLO entre 2016 e 2018. Pretendeu-se ainda, identificar potenciais interações medicamentosas entre estes fármacos e a terapêutica crónica de cada doente, que condicionaram a seleção individualizada.

3. Material e Métodos

3.1. Desenho do Estudo

Foi realizado um estudo descritivo, observacional, retrospectivo, para a caracterização do padrão de utilização da AA e ENZ em doentes com CPmRC, cuja doença progrediu durante ou após regime quimioterapêutico baseado em docetaxel, seguidos no Serviço de Oncologia do CHLO (Hospital São Francisco Xavier) entre 2016 e 2018.

Foram analisadas as recomendações nacionais e/ou internacionais e bibliografia considerada relevante e efetuada a determinação da frequência absoluta e relativa da terapêutica instituída.

Foram ainda identificados e analisados os eventos adversos descritos no processo clínico de cada doente. Procedeu-se também à análise da existência de potenciais

interações medicamentosas entre a terapêutica habitual dos doentes e os fármacos em estudo.

O desenho do estudo encontra-se ilustrado na Figura 4.

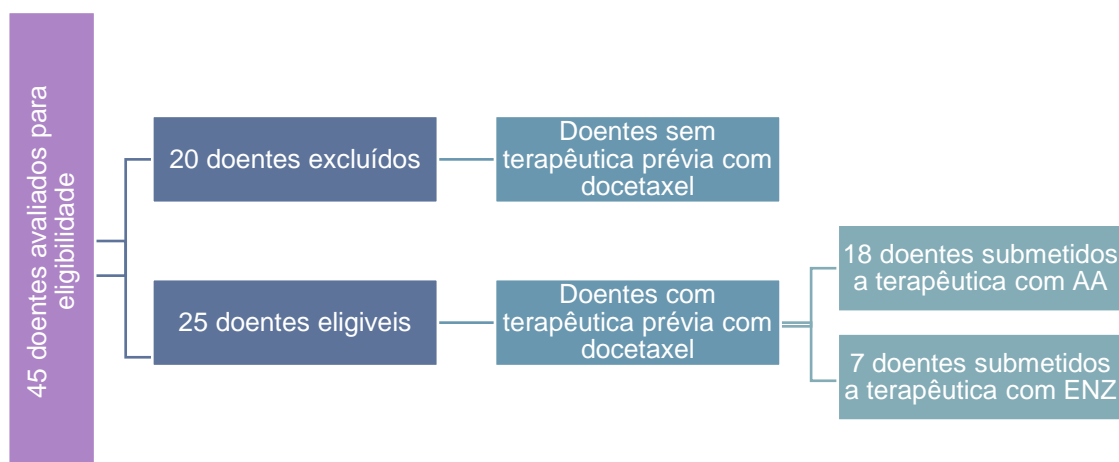


Figura 4 - Desenho Retrospectivo do estudo

Para a realização do presente estudo, utilizou-se uma base de dados irreversivelmente anonimizada com informação referente às características demográficas, clínicas e exames complementares com impacto na avaliação dos resultados da terapêutica, não sendo possível identificar qualquer doente.

Procedeu-se à determinação da sobrevivência global (SG) e da sobrevivência livre de progressão (SLP) e analisou-se a resposta ao tratamento tendo por base os valores de PSA e os critérios PCWG2. Foi ainda calculado o tempo até progressão do PSA (tPSA - tempo até que se verifique um aumento $\geq 25\%$ e com aumento absoluto $\geq 2\text{ng/ml}$ em relação ao nadir) com base nos critérios PCWG 2, a resposta inicial de PSA (definida como uma redução $\geq 30\%$ em relação aos valores basais às 4 semanas) e a resposta de PSA total (definida como uma redução $\geq 50\%$ em relação aos valores basais às 12 semanas).

Analisou-se ainda, a presença de possíveis efeitos adversos que pudessem estar relacionados com a terapêutica hormonal utilizada. Considerou-se como efeitos adversos os descritos no RCM, nos ensaios clínicos (COU-AA-301 e AFFIRM) e os presentes na base de dados *Micromedex*.

Foram ainda, pesquisadas e classificadas as potenciais interações entre AA/ENZ e outros medicamentos em curso em duas bases dados (*Lexicomp* e *Micromedex*).

A classificação utilizada pelo *Lexicomp* e *Micromedex* encontra-se na tabela 6.

Tabela 6 - Classificação das interações medicamentosas (*Lexicomp* e *Micromedex*)

<i>Lexicomp</i>		<i>Micromedex</i>	
Nível A	Não conhecida	Desconhecida	Não conhecida
Nível B	Nenhuma ação necessária	Minor	Raramente é necessária a alteração da terapêutica
Nível C	Monitorizar terapêutica	Moderada	Possível exacerbação, pode requer alteração da terapêutica
Nível D	Considerar modificação da terapêutica	Major	Risco de vida, deve se considerar alteração da terapêutica
Nível D	Evitar combinação	Contraindicado	Evitar combinação

3.2. População e Amostra

A população em estudo foi constituída por todos os doentes adultos (≥ 18 anos) submetidos a terapêutica com AA/ENZ entre 2016 e 2018, diagnosticados com CPmRC, tratados no Serviço de Oncologia do CHLO (Hospital São Francisco Xavier). Destes, foram selecionados para o presente estudo, aqueles em que a doença progrediu após terapêutica com docetaxel (progressão definida segundo os critérios PCWG 2 tendo por base os níveis de PSA, presença de sintomatologia e/ou a existência de progressão radiográfica), constituindo critério de inclusão. A data de *cut-off* de seguimento dos doentes, considerada para esta análise, foi 17/08/2019.

3.3. Análise Estatística

A análise estatística foi realizada com recurso ao *software* IBM SPSS versão 26.0.0.0 usando como critério de significado estatístico um nível de evidência de 5%. Aplicou-se a metodologia estatística de análise descritiva univariada. Para as variáveis quantitativas foram determinadas as medidas de tendência central, medidas de dispersão e de forma, e para as variáveis qualitativas determinadas as frequências relativas e absolutas.

4. Resultados

Foram incluídos 25 doentes. Destes, 18 doentes (72%) foram medicados com AA (na dose de 1000 mg por dia em associação com 5 mg de prednisolona, duas vezes por dia). Os restantes 7 doentes (28%) foram tratados com ENZ numa dose de 160 mg por dia, por via oral. Os doentes medicados com AA ou ENZ apresentavam uma mediana de idades no início da terapêutica, de 75 anos (45-92), 22 doentes (88%) apresentavam ECOG PS 0-1, 15 tinham o score de Gleason (GS) ≥ 8 e todos apresentavam doença

em estágio IV. O valor da mediana de PSA basal, nestes doentes, foi de 89,1 ng/ml (4,95-1000). A mediana de duração do tratamento foi 5,8 meses (IC 95% 0,20-71,83). A metastização óssea estava presente em 23 doentes (92%), ganglionar em 11 doentes (56%) e visceral em 5 doentes (20%). À data da avaliação, 3 doentes (12%) permaneciam em tratamento, 3 doentes (12%) foram perdidos para *follow-up* e 19 doentes (76%) tinham descontinuado a terapêutica com os novos agentes hormonais. A descontinuação da terapêutica com AA/ENZ foi devida a progressão da doença em 12 doentes (63,2%). Foram retratados com docetaxel, 5 doentes (20%), 3 doentes (12%) iniciaram tratamento com cabazitaxel e os restantes foram encaminhados para cuidados paliativos. No final do estudo tinha ocorrido o óbito em 12 doentes.

A SG não foi atingida, uma vez que à data de *cut-off* só se tinham registado 12 óbitos. A SLP foi calculada em 19 doentes, sendo a mediana de 5,9 meses (IC 95% 0,20-71,83). O tPSA foi calculado em 15 doentes tendo apresentado uma mediana de 5,0 meses (IC 95% 0,23-67,40). A taxa de resposta de PSA total foi 35% (n=20).

A evolução do valor de PSA foi analisada em 11 doentes, à 4ª semana, observou-se redução de PSA em 7 doentes (63,6%) dos 11 doentes avaliados, sendo esta redução $\geq 30\%$ em 4 (36,4%) desses doentes. Nesta avaliação, observou-se ainda aumento de PSA em 4 doentes (36,4%), 3 dos quais apresentavam um aumento $\geq 25\%$. Na 12ª semana a redução de PSA verificou-se em 5 doentes (45,5%), sendo esta redução $\geq 50\%$ em 3 (27,3%) dos quais 1 doente atingiu uma redução $\geq 90\%$. Nesta avaliação, verificou-se ainda, aumento de PSA em 6 doentes (54,5%), 4 (36,4%) dos quais apresentavam um aumento $\geq 50\%$ (Figura 5).

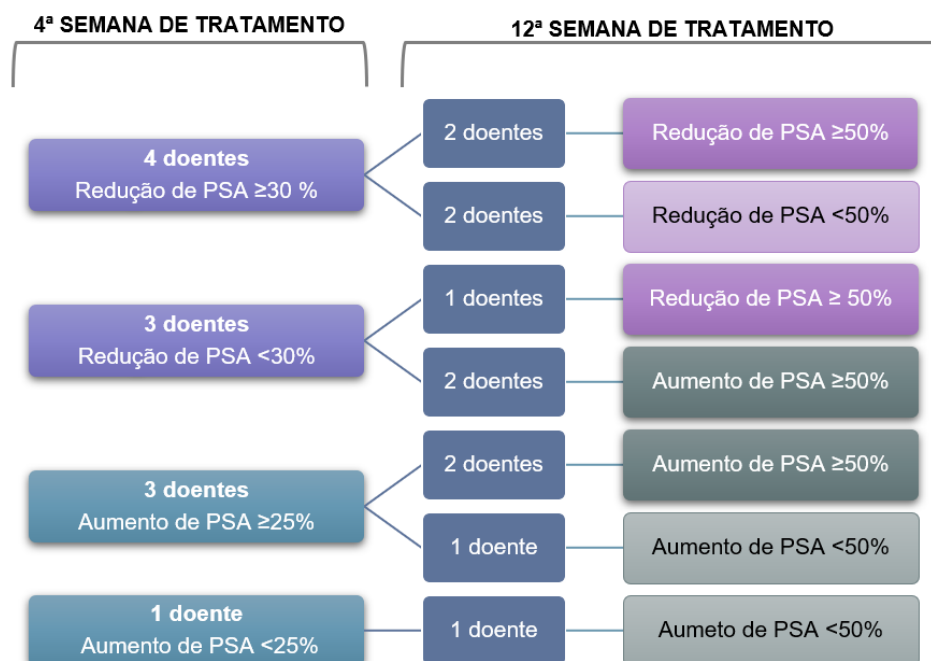


Figura 5 - Variação de PSA entre a 4ª e a 12ª semana

As características demográficas e clínicas da amostra estudada são apresentadas na tabela 7.

Tabela 7 - Características Demográficas e Clínicas

Caraterísticas	AA/ENZ (n=25)	AA (n=18)	ENZ (n=7)
Mediana de idade ao inicio da terapêutica	75 (45-92)	76 (45-92)	72 (64-80)
Grupo etário			
< 65	4 (16%)	3 (16,7%)	1 (14,3 %)
≥ 65 < 80	14 (56%)	9 (50%)	5 (71,4 %)
≥ 80	7 (28%)	6 (33,3%)	1 (14,3 %)
ECOG PS			
0 – 1	22 (88%)	16 (88,9%)	6 (85,7%)
≥ 2	3 (12%)	2 (11,1%)	1 (14,3%)
PSA basal (ng/ml)			
Mediana (min-máx)	89,10 (4,95-1000)	82 (5,17 - 1000)	101 (4,95-591)
Score de Gleason			
≤ 7	7 (28,0%)	4 (22,2%)	3(42,9%)
≥ 8	15 (60,0%)	12 (66,7%)	3 (42,9 %)
Desconhecido	3 (12,0%)	2 (11,1%)	1 (14,3%)
Nº de locais com metastização	1 (1-3)	1 (1-3)	2 (1-2)
Metastização:			
Óssea	23 (92%)	17 (94,4%)	6 (85,7%)
Ganglionar	11 (56%)	7 (38,9%)	4 (57,1%)
Visceral	5 (20%)	4 (22,2%)	1 (14,3%)
Resultados			
SLP	5,9 (n=19)	8,2 (n=15)	4,6 (n=4)
tPSA	5,0 (n=15)	5,7 (n=12)	3,7 (n=3)
Taxa de resposta de PSA	35 % (n=20)	29 % (n=14)	50% (n=6)

Cerca de 60% dos doentes apresentaram pelo menos uma potencial RAM, sendo que as mais frequentes foram náuseas (16%), hiperglicemia (16%), astenia (12%), vômitos (8%), obstipação (8%), anemia (8%), aumento da frequência urinária (8%), hipercolesterolemia (8%). Estes eventos encontram-se descritos na figura 6. No grupo tratado com AA, identificou-se pelo menos uma potencial RAM relacionada com a utilização de AA em 12 doentes (66%), sendo as mais frequentes náuseas (22,2%), hiperglicemia (22,2%) e astenia (16,7%). No grupo submetido a terapêutica com ENZ, 3 doentes apresentavam uma potencial RAM relacionada com a utilização de ENZ, nomeadamente 1 caso de diarreia (14,3%), 1 caso de hipertensão (14,3%) e 1 caso de dispneia (14,3%).

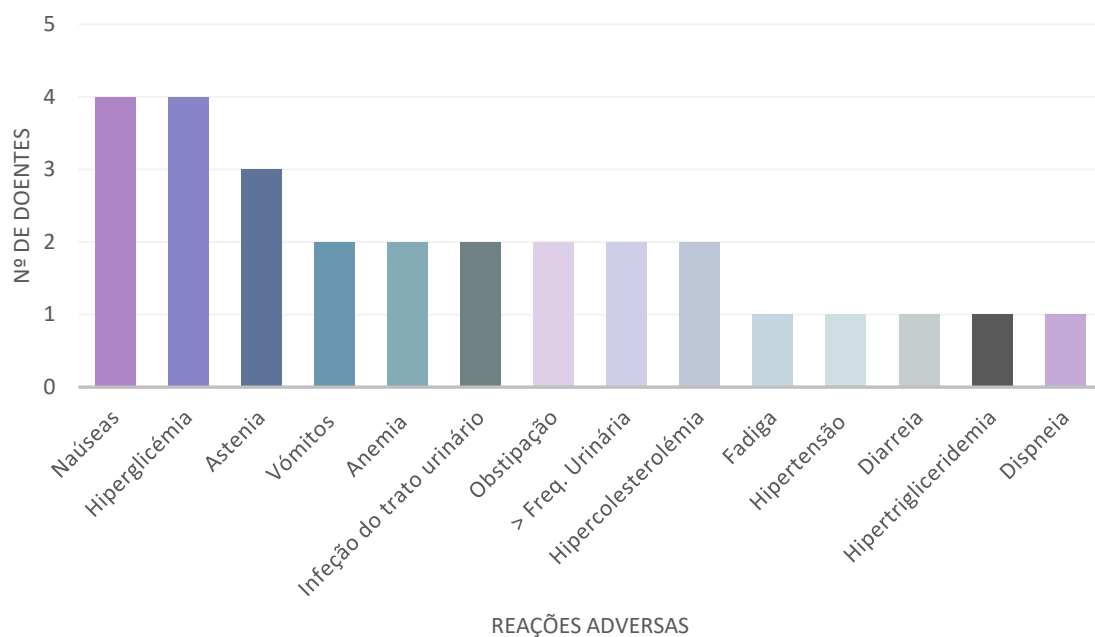


Figura 6 - Reações adversas

Para além da AA/ENZ, 92 % dos doentes estavam medicados com outros fármacos (em média 6,56 medicamentos/doente) utilizados para o tratamento de outras patologias. Destes, 20 doentes (87%) efetuavam 5 ou mais medicamentos (Figura 7).

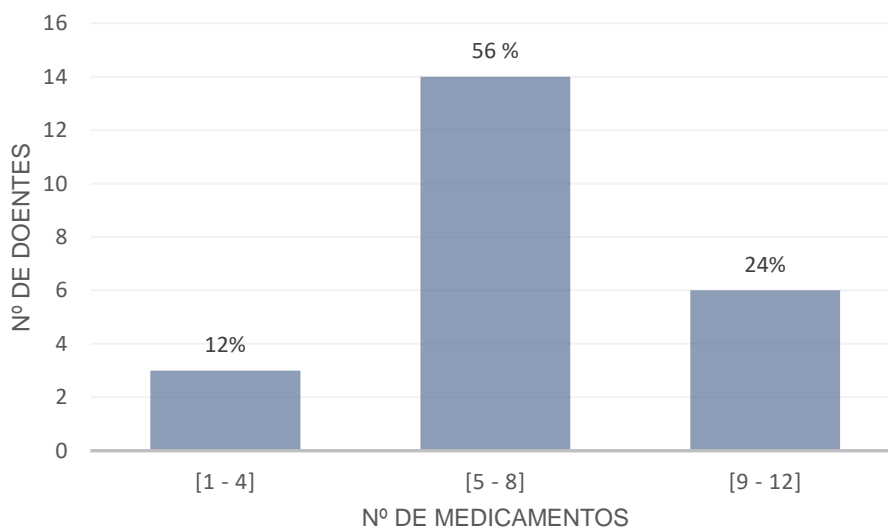


Figura 7 - Nº de medicamentos por doente

Os grupos farmacoterapêuticos mais comuns encontrados no grupo tratado com AA foram medicamentos dos aparelhos cardiovascular (19%) e locomotores (10%), analgésicos e estupefacientes (10%), analgésico e antipiréticos (8%), antineoplásicos e

imunomoduladores (7%) e medicamentos inseridos no grupo dos ansiolíticos, sedativos e hipnóticos (6%) (Figura 8).

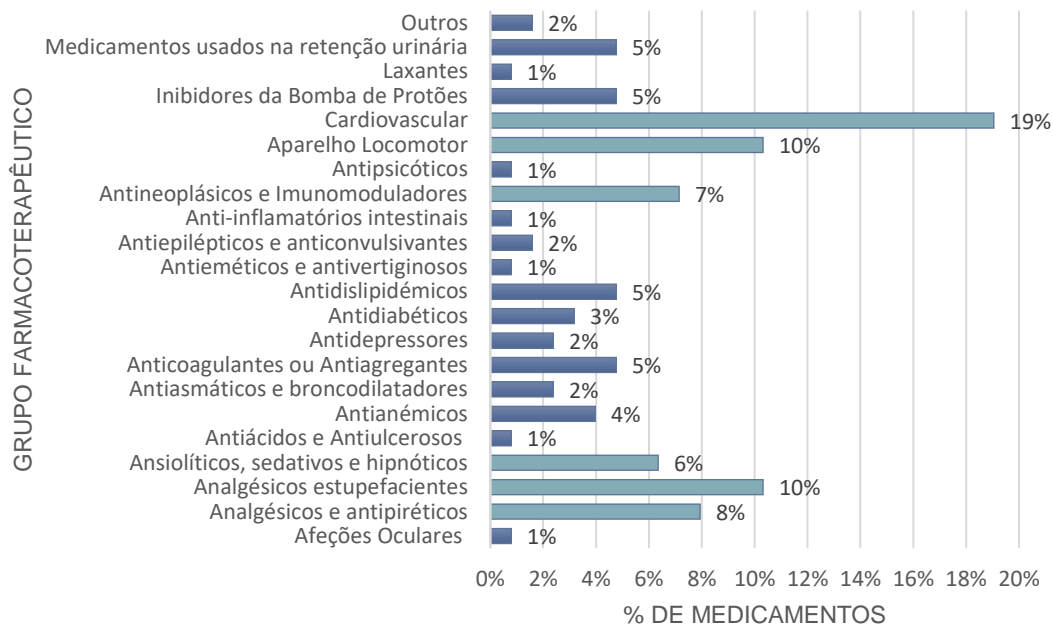


Figura 8 - % de medicamentos/grupo farmacoterapêutico em doentes medicados com AA

No grupo submetido a terapêutica com ENZ, o grupo farmacoterapêutico mais encontrado continuou a ser medicamentos do aparelho cardiovascular (13%), seguido de antidiabéticos (11%), medicamentos usados no aparelho locomotor (8%), inibidores da bomba de protões (8%), antiasmáticos e broncodilatadores (8%) e antineoplásico e imunomoduladores (8%) (Figura 9).

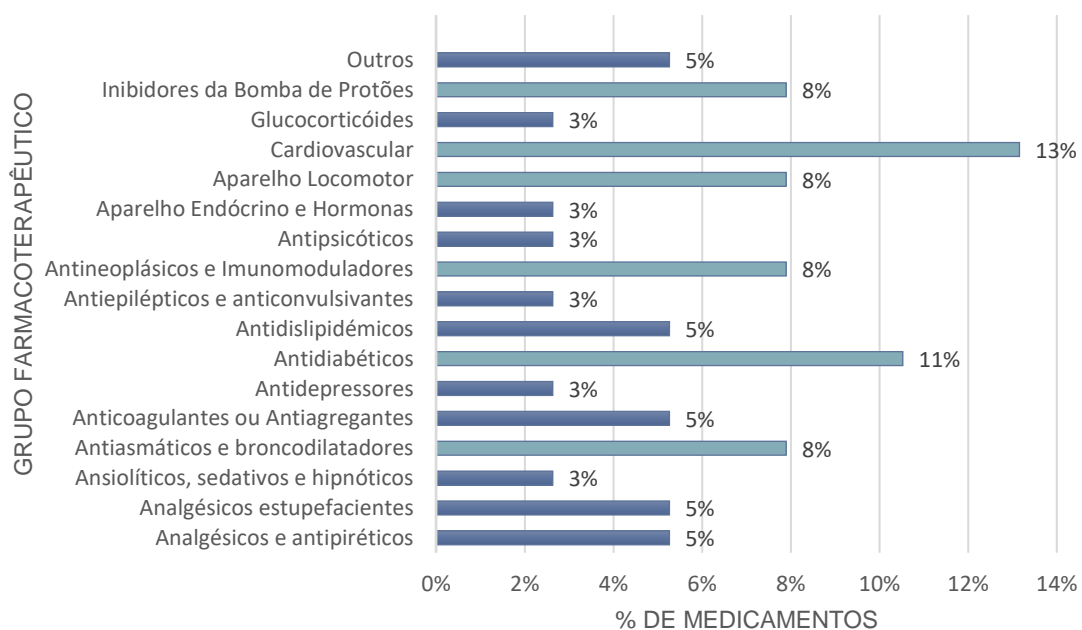


Figura 9 - % de medicamentos/grupo farmacoterapêutico em doentes medicados com ENZ

A presença de interações medicamentosas, foi averiguada em duas bases de dados o Lexicomp e o Micromedex. O *Lexicomp* identificou a presença de interações medicamentosas com a AA em 8 doentes, 7 dos quais só apresentavam 1 interação e 1 doente que apresentava risco para 2 interações (Figura 10). Os fármacos identificados por esta base de dados foram, bromazepam, tramadol e tansulosina classificados como nível C e a amitriptilina, classificada como interação de nível D. Neste mesmo grupo, o *Micromedex* identificou a presença de 1 única interação com AA, sendo a amitriptilina o fármaco responsável por esta interação que estava classificada como *moderate* (Figura 10).

No grupo tratado com ENZ, o *Lexicomp* identificou a presença de interações medicamentosas com a ENZ em 4 doentes, 2 dos quais só apresentavam 1 interação, 1 doente que apresentava risco para 3 interações e 1 doente com risco para 4 interações (Figura 11). Os fármacos identificados por esta base de dados foram, prednisolona, com interação de nível C, alprazolam, gliclazida, risperidona, bisoprolol, esomeprazol, omeprazol, classificadas com nível D e o fentanil, com nível X de interação. Já o *Micromedex* identificou a presença de 2 interações com a ENZ num único doente, nomeadamente com a risperidona e o fentanil, classificadas como interação *moderate* e *major*, respetivamente (Figura 11).

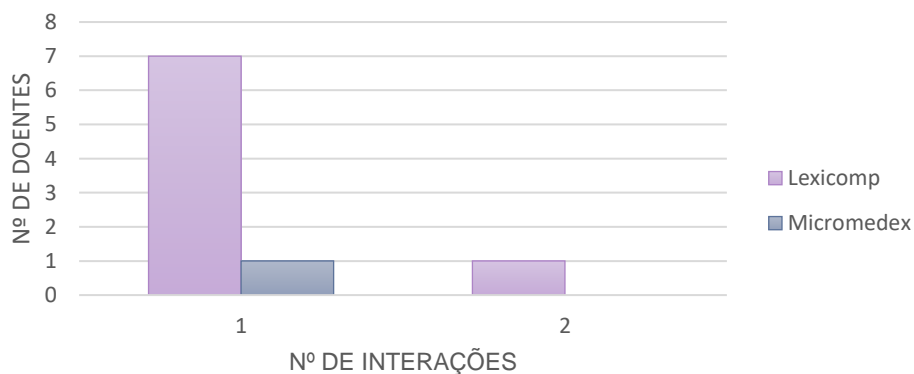


Figura 10 - Nº de potenciais interações com a AA identificadas por doente

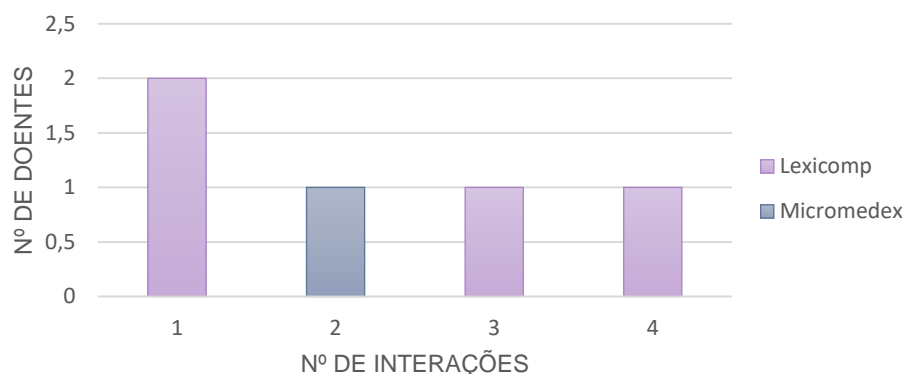


Figura 11 - Nº de potenciais interações com a ENZ identificadas por doente

5. Discussão

O número de casos de cancro da próstata tem vindo a aumentar significativamente. A depleção ou bloqueio da ação de androgénios tem constituído o tratamento padrão do tratamento do CaP avançado. A privação de androgénios resulta num decréscimo na concentração de PSA, regressão do tumor e alívio dos sintomas, na maioria dos doentes. No entanto, após algum tempo a concentração de PSA aumenta indicando a transição para CPRC. Novas terapêuticas têm sido utilizadas neste grupo de doentes, nomeadamente a AA e ENZ. A eficácia e segurança da AA e ENZ em doentes com CPmRC que receberam previamente tratamento com quimioterapia baseada em docetaxel foi estabelecida nos ensaios clínicos COU-AA-301 e AFFIRM, respetivamente, ensaios de Fase III, multicêntricos, aleatorizados e controlados com placebo. Importava descrever os resultados obtidos na prática clínica numa amostra de doentes seguidos e tratados num hospital central, o que motivou o presente estudo, embora o seu número reduzido apresente as limitações que a ele estão associadas. A SG não foi atingida em nenhum dos grupos estudados (AA/ENZ). Apesar das limitações de um estudo retrospectivo e do tamanho da amostra, na tabela 8 encontram-se descritos os resultados obtidos nos ensaios clínicos que deram a aprovação à AA e ENZ e os verificados na nossa amostra.

O valor da SLP, nos doentes tratados com AA foi superior (8,2 meses) ao descrito no ensaio COU-AA-301 (5,6 meses) e no grupo tratado com ENZ a SLP foi inferior (4,6 meses) relativamente, ao descrito no ensaio AFFIRM (8,3 meses). Estas variações podem resultar de nos ensaios clínicos ter sido considerada a sobrevivência livre de progressão radiográfica (SLPr) enquanto na nossa amostra se considerou a SLP (intervalo entre o início da terapêutica e o agravamento da doença ou a morte do doente por qualquer causa).

Tabela 8 - Resultados de Obtidos/ Ensaios Clínicos

Indicador	Abiraterona		Enzalutamida	
	Resultados	COU-AA-301	Resultados	AFFIRM
SLP	8,2 meses (n=15)	5,6 meses	4,6 meses (n=4)	8,3 meses
tPSA	5,7 meses (n=12)	10,2 meses	3,7 meses (n=3)	8,3 meses
Taxa de resposta ao PSA	29 %	29%	50 %	54%

O tPSA, foi inferior tanto no grupo tratado com a AA (5,7 meses) como no grupo tratado com ENZ (3,7 meses) relativamente ao descrito nos respetivos ensaios clínicos. Estes resultados poderão estar relacionados com o reduzido número de doentes em que se verificou progressão de PSA.

A taxa de resposta ao PSA, no grupo tratado com AA foi de 29%, idêntico ao descrito no ensaio COU-AA-301. Enquanto, que no grupo tratado com ENZ esta taxa foi ligeiramente inferior (50%) ao descrito no ensaio AFFIRM (54%). Observou-se que a taxa de resposta ao PSA é superior no grupo da ENZ quando comparado com o grupo da AA.

Relativamente, à evolução do PSA ao longo do tratamento, encontra-se descrito na literatura, que uma diminuição inicial do PSA $\geq 30\%$ às 4 semanas de tratamento está associada com um aumento da SG e com uma redução dos níveis de PSA $\geq 50\%$ à 12^a semana de tratamento (44). Também na nossa amostra se observou uma redução dos níveis de PSA à 12^a semana de tratamento nos doentes que apresentaram uma redução $\geq 30\%$ às 4 semanas.

De acordo com a mesma fonte, um aumento $\geq 25\%$ dos níveis de PSA às 4 semanas de tratamento é indicativo de um aumento $\geq 50\%$ de PSA à 12^a semana de tratamento (44). Observou-se que todos os doentes que apresentaram um aumento inicial de PSA, mantiveram os valores aumentados de PSA na 12^a semana, podendo ser indicativo que um aumento de PSA às 4 semanas poderá estar relacionado com uma ausência de resposta de PSA total.

Relativamente, à segurança, durante o período de estudo, foram identificadas 12 RAM classificadas como muito frequentes. Observou-se a existência de 9 RAM no grupo tratado com AA e 1 RAM no grupo tratado com ENZ que não se encontravam descritas nos respetivos RCM, não foi encontrada justificação para a falta de notificação destas reações.

Observou-se, ainda, que 80% dos doentes incluídos estavam polimedicados e por esse motivo apresentavam um elevado risco para desenvolver interações medicamentosas. O contexto de doente polimedicado apresenta diversas definições, sendo que neste estudo definiu-se como polimedicação, o uso simultâneo e de forma crónica de 5 ou mais medicamentos pelo mesmo indivíduo (45).

A maior diferença entre os grupos farmacoterapêuticos prescritos nos doentes submetidos a terapêutica com AA relativamente aos doentes com ENZ, foi a prescrição de fármacos antidiabéticos que no primeiro grupo era 3% dos medicamentos prescritos e no segundo atingia os 11%. Assim, pode aferir-se que doentes diabéticos veem a sua terapêutica hormonal condicionada, isto deve-se ao facto de o AA ser tomado em conjunto com um glucocorticoide cujo um dos efeitos adversos mais comuns é a hiperglicemia. Verificou-se que as comorbilidades e a outra terapêutica crónica apresentada pelos doentes condicionavam a seleção da terapêutica hormonal de AA ou ENZ.

Dos outros grupos farmacoterapêuticos prescritos não se observou diferenças consideráveis consoante a terapêutica seleccionada. Contudo, em ambos os grupos houve grande expressão dos medicamentos do aparelho locomotor, que pode estar relacionada com a existência de metástases ósseas na maioria dos doentes do estudo. Através da análise das possíveis interações medicamentosas, constatou-se que a todas as interações detetadas pelo *Micromedex* foram detetadas pelo *Lexicomp*, tendo a primeira plataforma só alertado para o risco de interação quando se devia considerar a alteração da terapêutica ou em caso de contraindicação da associação de fármacos. Contudo, o *Micromedex* não identificou 5 interações no grupo da ENZ passíveis de se considerar alteração da terapêutica segundo o *Lexicomp*, nomeadamente bisoprolol, esomeprazol, omeprazol, alprazolam e gliclazida. Assim, observou-se, que o número de interações identificado pelo *Lexicomp* foi superior ao identificado pelo *Micromedex*.

6. Conclusões

Relativamente aos indicadores primários avaliados, os resultados obtidos não permitiram a determinação da SG, conseguiu-se avaliar a SLP e o tPSA, mas estes resultados apresentam discrepâncias consideráveis relativamente ao descrito nos ensaios clínicos que deram a aprovação aos fármacos, sendo necessário reproduzir esta análise com uma amostra e com um tempo de seguimento superiores.

A análise da taxa de resposta ao PSA, mostrou uma redução dos valores de PSA $\geq 50\%$ em 29% dos doentes tratados com AA e em 50% dos doentes tratado com ENZ. Sendo,

a taxa de resposta ao PSA superior no grupo tratado com ENZ, relativamente ao grupo tratado com AA.

O valor de PSA aparenta ter influência na avaliação de resposta ao tratamento, podendo ser por isso um bom valor preditivo de avaliação de resposta à terapêutica. Uma vez que, através da análise de evolução do PSA, se constatou que doentes que apresentaram uma redução de PSA $\geq 30\%$ à 4ª semana, também apresentavam redução dos níveis de PSA na 12ª semana de tratamento. Por outro lado, os doentes com um aumento de PSA $\geq 25\%$ às 4 semanas apresentaram também ausência de resposta de PSA total.

Neste estudo, verificou-se ainda que a seleção da terapêutica (AA ou ENZ) é condicionada pela presença de comorbilidades e pela terapêutica crónica dos doentes. No que respeita, à segurança da terapêutica, ambos os fármacos em estudo apresentaram possíveis RAM, encontrando-se na sua maioria classificada como muito frequentes. Das reações encontradas, 10 estavam ausentes do RCM, sendo que 9 estavam relacionadas a utilização de AA.

Por fim, observou-se, que o número de interações medicamentosas identificado pelo *Lexicomp* foi superior ao identificado pelo *Micromedex*.

7.Referências

1. WHO. Estimated number of deaths in 2018 , worldwide , all cancers , males , all ages [Internet]. Vol. 947, Global Scan 2018. 2018 [cited 2019 Sep 18]. p. 2018. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/home>
2. WHO. Estimated number of new cases in 2018, Europe, Portugal, all cancers, males, all ages [Internet]. Vol. 380, Global Scan 2018. 2018 [cited 2019 Aug 18]. p. 2018. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/home>
3. McKibbin T. Prostate Cancer. In: Education M-H, editor. Pharmacotherapy Principles & Practise. 4th Editio. United States: McGraw-Hill Education; 2016. p. 1363–74.
4. Litwin MS, Tan H-J. The Diagnosis and Treatment of Prostate Cancer. JAMA [Internet]. 2017 Jun 27;317(24):2532. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28655021>
5. Hussain M, Fizazi K, Saad F, Rathenborg P, Shore N, Ferreira U, et al. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med [Internet]. 2018 Jun 28;378(26):2465–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29949494>
6. Rodrigues S, Dorez M, Metrogos V, Rodrigues M, Neto Gomes P, Cabrita M, et al. Carcinoma da próstata metastático resistente à castração - novas abordagens terapêuticas. Acta Urológica Port [Internet]. 2014 Sep;31(1–2):36–40. Available from: <https://www.elsevier.es/en-revista-acta-urolologica-portuguesa-214-articulo-carcinoma-da-prostata-metastatico-resistente-S2341402214500080>
7. Nevedomskaya E, Baumgart SJ, Haendler B. Recent Advances in Prostate Cancer Treatment and Drug Discovery. Int J Mol Sci [Internet]. 2018 May 4;19(5):1359. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29734647>
8. Jamani R, Lee EK, Berry SR, Saluja R, DeAngelis C, Giotis A, et al. High prevalence of potential drug-drug interactions in patients with castration-resistant prostate cancer treated with abiraterone acetate. Eur J Clin Pharmacol [Internet]. 2016;72(11):1391–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27561266>
9. Wismaier EP, Raff H, Strang K. Vander's Human Physiology: 11th editi. Education M-H, editor. Vol. 53, McGraw-Hill Higher Education. United States: McGraw-Hill Education; 2008. 770 p.
10. Lee CH, Akin-Olugbade O, Kirschenbaum A. Overview of Prostate Anatomy, Histology, and Pathology [Internet]. Vol. 40, Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. Elsevier; 2011 [cited 2019 Apr 7]. p. 565–75. Available

- from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21889721>
11. De Marzo AM, Platz EA, Sutcliffe S, Xu J, Grönberg H, Drake CG, et al. Inflammation in prostate carcinogenesis. *Nat Rev Cancer* [Internet]. 2007 Apr;7(4):256–69. Available from: <http://www.nature.com/articles/nrc2090>
 12. Presti JC, Kane CJ, Shinohara K, Carroll PR. Neoplasms of the Prostate Gland. In: Tanagho EA, McAninch JW, editors. *Smith's General Urology*. 17 Edition. New York: Mc Graw Hill Education; 2007. p. 362–74.
 13. Nelson WG, De Marzo AM, Isaacs WB. Prostate Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2003;349(4):366–81. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMra021562>
 14. Steinberg GD, Carter BS, Beaty TH, Childs B, Walsh PC. Family history and the risk of prostate cancer. *Prostate* [Internet]. 1990;17(4):337–47. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.1985.03350370104033>
 15. Parker C, Gillessen S, Heidenreich A, Horwich A, ESMO Guidelines Committee. Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* [Internet]. 2015;26(5):v69-77. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26205393>
 16. Zhao Y, Huang H, Chen C, Liu H, Liu H, Su F, et al. Efficacy and safety of different interventions in castration resistant prostate cancer progressing after docetaxel-based chemotherapy: Bayesian network analysis of randomized controlled trials. *J Cancer* [Internet]. 2018;9(4):690–701. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29556327>
 17. Marchioni M, Sountoulides P, Bada M, Rapisarda S, De Nunzio C, Tamburro FR, et al. Abiraterone in chemotherapy-naïve patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review of “real-life” studies. *Ther Adv Urol* [Internet]. 2018 Oct;10(10):305–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30186368>
 18. Scher HI, Halabi S, Tannock I, Morris M, Sternberg CN, Carducci MA, et al. Design and End Points of Clinical Trials for Patients With Progressive Prostate Cancer and Castrate Levels of Testosterone: Recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. *J Clin Oncol* [Internet]. 2008 Mar 1;26(7):1148–59. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18309951>
 19. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, Saad F, Mulders PFA, Sternberg CN, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind,

- placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* [Internet]. 2015;16(2):152–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25601341>
20. EMA. Resumo das Características do Medicamento Jevtana [Internet]. Portugal; 2011. Available from: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170403137409/anx_137409_pt.pdf
 21. EMA. Resumo das Características do Medicamento Zytiga [Internet]. Portugal; 2011. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zytiga-epar-product-information_pt.pdf
 22. EMA. Resumo das Características do Medicamento Xtandi [Internet]. Portugal; 2013. Available from: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161212136636/anx_136636_pt.pdf
 23. Fizazi K, Scher HI, Molina A, Logothetis CJ, Chi KN, Jones RJ, et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* [Internet]. 2012;13(10):983–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22995653>
 24. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, et al. Abiraterone and Increased Survival in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2011;364(21):1995–2005. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21612468>
 25. Sartor O, de Bono JS. Metastatic Prostate Cancer. Longo DL, editor. *N Engl J Med* [Internet]. 2018 Feb 15;378(7):645–57. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1701695>
 26. Saad F. Evidence for the efficacy of enzalutamide in postchemotherapy metastatic castrate-resistant prostate cancer. *Ther Adv Urol* [Internet]. 2013 Aug 11;5(4):201–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23904859>
 27. Greasley R, Khabazhaitajer M, Rosario DJ. A profile of enzalutamide for the treatment of advanced castration resistant prostate cancer. *Cancer Manag Res* [Internet]. 2015 Jun;7:153–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26109877>
 28. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin M-E, Sternberg CN, Miller K, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. Cabot RC, Harris NL, Rosenberg ES, Shepard J-AO, Cort AM, Ebeling SH, et al., editors. *N Engl J Med* [Internet]. 2012;367(13):1187–97. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1207506>
 29. Mohler JL, Lee RJ, Antonarakis ES, Armstrong AJ, D’Amico AV, Davis BJ, et al. Prostate Cancer, Version 4.2018. *J Natl Compr Canc Netw* [Internet].

- 2018;(1):18–22. Available from:
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx
30. Mottet N, Bellmunt, Briers E, Bolla M, Bourke L. EAU – ESTRO – ESUR – SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Edn. presented at the EAU Annual Congress Copenhagen 2018. 2018;1–145. Available from:
<https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>
 31. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MHA, Lara PN, Jones JA, Taplin ME, et al. Docetaxel and Estramustine Compared with Mitoxantrone and Prednisone for Advanced Refractory Prostate Cancer. N Engl J Med [Internet]. 2004 Oct 7;351(15):1513–20. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15470214>
 32. Berthold DR, Pond GR, Soban F, de Wit R, Eisenberger M, Tannock IF. Docetaxel Plus Prednisone or Mitoxantrone Plus Prednisone for Advanced Prostate Cancer: Updated Survival in the TAX 327 Study. J Clin Oncol [Internet]. 2008 Jan 10;26(2):242–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18182665>
 33. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. N Engl J Med [Internet]. 2004 Oct 7;351(15):1502–12. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15470213>
 34. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, de Souza P, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. N Engl J Med [Internet]. 2013 Jan 10;368(2):138–48. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23228172>
 35. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, et al. Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer before Chemotherapy. N Engl J Med [Internet]. 2014 Jul 31;371(5):424–33. Available from:
<http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1405095>
 36. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF, et al. Sipuleucel-T Immunotherapy for Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med [Internet]. 2010 Jul 29;363(5):411–22. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20818862>
 37. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fosså SD, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med [Internet]. 2013 Jul 18;369(3):213–23. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23863050>
 38. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels J-P, Kocak I, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant

- prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2010 Oct 2;376(9747):1147–54. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61389-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61389-X)
39. Yin L, Hu Q. CYP17 inhibitors—abiraterone, C17,20-lyase inhibitors and multi-targeting agents. *Nat Rev Urol* [Internet]. 2014 Jan 26;32–42. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrurol.2013.274>
 40. Auchus RJ, Yu MK, Nguyen S, Mundle SD. Use of prednisone with abiraterone acetate in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Oncologist* [Internet]. 2014 Dec;19(12):1231–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25361624>
 41. Yamamoto Y, Akashi Y, Minami T, Nozawa M, Kiba K, Yoshikawa M, et al. Serious Hypokalemia Associated with Abiraterone Acetate in Patients with Castration-Resistant Prostate Cancer. *Case Rep Urol* [Internet]. 2018 Sep 16;2018:6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30305978>
 42. Benoist GE, van Oort IM, Smeenk S, Javad A, Somford DM, Burger DM, et al. Drug-drug interaction potential in men treated with enzalutamide: Mind the gap. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2018 Jan;84:122–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28881501>
 43. Del Re M, Fogli S, Derosa L, Massari F, De Souza P, Crucitta S, et al. The role of drug-drug interactions in prostate cancer treatment: Focus on abiraterone acetate/prednisone and enzalutamide. *Cancer Treat Rev* [Internet]. 2017 Apr;55:71–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28340451>
 44. Rescigno P, Lorente D, Bianchini D, Ferraldeschi R, Kolinsky MP, Sideris S, et al. Prostate-specific Antigen Decline After 4 Weeks of Treatment with Abiraterone Acetate and Overall Survival in Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *Eur Urol* [Internet]. 2016;70(5):724–31. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2016.02.055>
 45. Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatr* [Internet]. 2017;17(1):230. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29017448>